

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 744 915**

②1 N° d'enregistrement national : **96 01969**

⑤1 Int Cl<sup>e</sup> : A 61 K 7/48

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 16.02.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 22.08.97 Bulletin 97/34.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME —  
FR.

⑦2 Inventeur(s) : MARTIN RICHARD et MELLUL  
MYRIAM.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : L'OREAL.

⑤4 COMPOSITION COSMETIQUE A BASE DE CELLULES INDIFFERENCIEES DE GINKGO BILOBA.

⑤7 L'invention concerne une composition cosmétique  
comprenant des cellules indifférenciées de Ginkgo biloba  
ou un extrait de ces cellules.

Préférentiellement, les cellules indifférenciées de Ginkgo  
biloba sont des cellules obtenues par culture in vitro.

L'invention concerne également une composition cosmé-  
tique ou pharmaceutique comprenant dans un milieu cos-  
métiquement ou pharmaceutiquement acceptable, des cel-  
lules indifférenciées de Ginkgo biloba ou un extrait de ces  
cellules et au moins un antagoniste de substance P et/ou  
un antagoniste de CGRP et/ou un antagoniste de bradyki-  
nine et/ou un inhibiteur de NO synthase.

FR 2 744 915 - A1



L'invention concerne une composition cosmétique comprenant des cellules indifférenciées de Ginkgo biloba ou un extrait de ces cellules.

5 L'utilisation de cellules différenciées de Ginkgo biloba ou d'extrait de ces cellules en cosmétique ou en pharmacie remonte à très longtemps.

Il faut entendre par extrait, ici et par la suite dans le texte, soit des broyats bruts de cellules, soit des fractions plus ou moins purifiées d'extractions d'actifs obtenues au moyen de solvants.

10

Le Ginkgo biloba est réputé pour produire au niveau de ses organes différenciés (feuilles, racines par exemple) de nombreux actifs.

Par actif, il faut entendre selon l'invention toute substance, purifiée ou en solution, capable d'exercer, seule ou associée, une activité biologique,  
15 éventuellement mesurable par toute technique connue de l'homme du métier.

Parmi ces actifs on peut citer à titre d'exemple ceux appartenant aux familles des flavonoïdes, des biflavones, des ginkgolides ou encore des acides tels que les acides anacardiques ou les acides terpéniques.

20

Ainsi, il est décrit que de nombreuses propriétés utilisables tant en cosmétique qu'en pharmacie sont liées à la présence de ces actifs dans les extraits utilisés.

25 Les cellules différenciées entières sont une matière première extrêmement difficile à formuler ce qui est un obstacle à leur utilisation en particulier en cosmétique.

La préparation d'extraits de ces cellules résout en partie ce problème. Cependant, lorsque des extraits bruts sont utilisés, ceux-ci du fait de la  
30 présence en particulier de ginkgolides et/ou d'acide anacardique ou de ses dérivés présentent un pouvoir irritant et/ou une capacité allergisante.

Quant aux extraits purifiés, c'est à dire des extraits ne contenant que tel ou tel composé, ils sont bien évidemment réalisables mais la mise en oeuvre des  
35 techniques de purification s'avère coûteuse aussi bien en temps qu'en argent. Ceci a un impact non négligeable sur le prix de revient des compositions les contenant.

La présente invention a notamment pour but de résoudre ces inconvénients.

Ainsi, l'invention concerne une composition cosmétique comprenant des cellules indifférenciées de Ginkgo biloba ou des extraits de celles-ci.

5

Cette composition a notamment comme avantage d'être dépourvue de ginkgolides et d'acides anacardiques ou ses dérivés et donc ne présente pas de caractères irritant et/ou allergisant.

10

Par cellules indifférenciées, on entend toute cellule ne présentant aucun des caractères d'une spécialisation particulière et capable de vivre par elle-même et non en dépendance avec d'autres cellules. Ces cellules indifférenciées sont éventuellement aptes, sous l'effet d'une induction, à toute différenciation conforme à leur génome.

15

L'obtention de telles cellules s'effectue par toute méthode connue et classiquement utilisée, dont on peut par exemple trouver une description dans "Plant Tissue Culture - Theory and practice. S.S Bhojwani and M.K.Razdan, 1983, Elsevier".

20

La pression de sélection imposée par les conditions physico-chimiques lors de la croissance des cellules végétales *in vitro* permet d'obtenir un matériel végétal standardisé et disponible tout au long de l'année contrairement aux plantes cultivées.

25

Les cellules indifférenciées de Ginkgo biloba peuvent être obtenues par culture *in vitro*.

La composition selon l'invention comprend avantageusement des cellules indifférenciées de Ginkgo biloba obtenues par culture *in vitro*.

30

Afin de rendre plus disponible les actifs contenus dans les cellules indifférenciées de Ginkgo biloba, il est possible de préparer des extraits de ces cellules.

35

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition comprenant au moins un extrait de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba.

Les extraits sont obtenus par toute technique connue en soi, telle que le broyage ou la technique de cellulolyse-pectinolyse.

Ces techniques servent à casser la paroi pecto-cellulosique des cellules présentes.

- 5 On peut citer à titre d'exemple de broyage, le broyage à l'aide d'un Potter, d'un mortier, d'un sonicateur, ou d'un cryobroyeur.

- Les techniques du cryobroyage ou de la cellulolyse-pectinolyse présentent comme avantages de réduire la taille des agrégats de cellules indifférenciées sans échauffement et donc sans risque de dégradation thermique et de rendre  
10 l'extrait de cellules hydrosoluble, facilitant ainsi l'incorporation des matières premières dans les formulations cosmétiques. Ces techniques sont particulièrement appropriées au broyage des matériaux tendres et mous.

- Préférentiellement, on utilise pour la préparation des extraits le broyage à l'aide  
15 d'un cryobroyeur ou la technique de cellulolyse-pectinolyse.

- La composition selon l'invention peut contenir de 0,1 % à 20 % et préférentiellement de 0,5 % à 5 % de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba en poids par rapport au poids total de composition ou de 0,01 % à 10 % et  
20 préférentiellement de 0,1 % à 3 % d'extrait de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba en poids par rapport au poids total de composition.

- On peut également associer les cellules indifférenciées ou l'extrait de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba à au moins un antagoniste de substance P  
25 et/ou un antagoniste de CGRP et/ou un antagoniste de la bradykinine et/ou un inhibiteur de NO synthase. Ces composés sont décrits comme étant actifs dans le traitement des peaux sensibles et comme présentant des effets anti-irritants, en particulier vis à vis de composés irritants éventuellement présents dans les compositions.

- 30 Plus particulièrement lorsque la composition selon l'invention comprend cette association elle peut également être associée à des produits à effet irritant utilisés couramment dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, produits qui sont parfois des actifs cosmétiques ou pharmaceutiques. La présence  
35 d'antagoniste de substance P, de CGRP ou de bradykinine ou d'inhibiteur de NO synthase dans une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant un produit ayant un effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant.

Cela permet en outre d'augmenter la quantité d'actif à effet irritant par rapport à la quantité d'actif normalement utilisée, en vue d'une efficacité améliorée.

- 5 Ainsi, la présente invention a aussi pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, comprenant, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, au moins un antagoniste de substance P et/ou un antagoniste de CGRP et/ou un antagoniste de bradykinine et/ou un inhibiteur de NO synthase, caractérisée en  
10 ce qu'elle comprend en outre les cellules indifférenciées ou l'extrait de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba.

Par antagoniste du CGRP, on entend tout composé susceptible d'inhiber partiellement, voire totalement, l'effet biologique du CGRP.

- 15 Particulièrement, pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de CGRP elle doit induire une réponse pharmacologique cohérente (incluant ou non sa fixation au récepteur du CGRP) notamment dans l'un des tests suivants :

+ la substance antagoniste doit diminuer la vasodilatation induite par la  
20 capsaïcine et/ou par une stimulation électrique antidromique (appliquée sur un nerf afférent) et/ou

+ la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la libération de CGRP par les fibres nerveuses sensibles et/ou

+ la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la  
25 contraction du muscle lisse du vas deferens induite par le CGRP.

Parmi les antagonistes du CGRP connus, on peut citer par exemple le CGRP 8-37 (séquence des acides aminés 8 à 37 de la partie N-terminale du CGRP), ou encore les anticorps anti-CGRP. On peut également citer un extrait d'au  
30 moins une Iridacée, tel que décrit dans la demande de brevet français déposée au nom de la Demanderesse le sous le n° 95-10486. Comme extrait d'iridacée on peut citer les extraits provenant d'*Iris germanica*, d'*Iris florentina*, d'*Iris pallida*, de *Crocus versicolor*, de *Romulea bulbucodium* ou encore de *Gladiolus communis*. Plus particulièrement selon l'invention on utilise du matériel végétal  
35 issu du genre *Iris*, plus particulièrement d'*Iris pallida*.

Par antagoniste de substance P, on entend tout composé susceptible d'inhiber partiellement, voire totalement, l'effet biologique de la substance P.

Particulièrement, pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de substance P elle doit induire une réponse pharmacologique cohérente (incluant ou non sa fixation au récepteur de la substance P) notamment dans l'un des tests suivants :

- 5           - la substance antagoniste doit diminuer l'extravasation du plasma au travers de la paroi vasculaire induite par la capsaïcine ou par une stimulation nerveuse antidromique, ou bien
- la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la contraction des muscles lisses induites par l'administration de substance P.

10

On peut utiliser un ou plusieurs antagonistes de substance P choisis parmi les peptides, les composés comprenant au moins un hétérocycle, les composés azotés comprenant au moins un cycle benzénique, les sels de cations monovalents, divalents et trivalents, les extraits d'origine végétale ou animale

15

et leurs mélanges.

L'antagoniste de substance P de l'invention peut être un peptide ou un dérivé azoté non peptidique, et plus précisément un composé comportant un hétérocycle azoté ou un atome d'azote lié directement ou indirectement à un

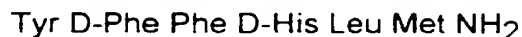
20

cycle benzénique ou mieux un sel de certains cations monovalents, divalents et trivalents ou encore un mélange de ces antagonistes.

On peut utiliser dans l'invention par exemple comme peptide antagoniste de substance P le sendide et le spantide II.

25

Le sendide correspond à la formule :



dans laquelle :

Tyr représente la tyrosine,

D-Phe représente la D-phénylalanine,

30

Phe représente la phénylalanine,

D-His représente la D-histidine,

Leu représente la leucine,

Met représente la méthionine.

35

Le spantide II correspond à la formule :



dans laquelle :

D-NicLys représente le nicotinate de D-lysine,



Pro représente la proline,  
3-Pal représente la 3-pyridyl-alanine,  
D-Cl<sub>2</sub>Phe représente la D-dichlorophénylalanine,  
Asn représente l'asparagine,  
5 D-Trp représente le D-tryptophane,  
Phe représente la phénylalanine,  
Leu représente la leucine,  
Nle représente la nor-leucine.

10 On peut également utiliser dans l'invention comme peptide antagoniste de substance P les peptides décrits dans les documents US-A-4472305, US-A-4839465, EP-A-101929, EP-A-333174, EP-A-336230, EP-A-394989, EP-A-443132, EP-A-498069, EP-A-515681, EP-A-517589, WO-A-92/22569 et GB-A-2216529.

15 Les antagonistes de substance P non peptidiques utilisables dans l'invention sont notamment des composés comprenant un hétéroatome lié directement ou indirectement à un cycle benzénique ou contenu dans un hétérocycle. En particulier cet hétéroatome est un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre.

20 Comme composé hétérocyclique, on peut notamment utiliser dans l'invention ceux décrits dans les documents suivants : EP-A-360390, EP-A-429366, EP-A-430771, EP-A-499313, EP-A-514273, EP-A-514274, EP-A-514275, EP-A-514276, EP-A-520555, EP-A- 528495, EP-A-532456, EP-A-545478, 25 EP-A-558156, WO-A-90/05525, WO-A-90/05729, WO-A-91/18878, WO-A-91/18899, WO-A-92/12151, WO-A-92/15585, WO-A-92/17449, WO-A-92/20676, WO-A-93/00330, WO-A-93/00331, WO-A-93/01159, WO-A-93/01169, WO-A-93/01170, WO-A-93/06099, WO-A-93/09116. En particulier, le composé comprenant au moins un hétérocycle azoté est un 30 dérivé de 2-tricycyl-2-amino-éthane, un dérivé de spirolactame, un dérivé de quinuclidine, un dérivé azacyclique, un dérivé d'aminopyrrolidine, un dérivé de pipéridine, un aminoazahétérocycle ou un dérivé d'isoindole.

35 Comme autres composés hétérocycliques, on peut citer les composés hétérocycliques oxygénés ou soufrés tels que les dérivés du furanne, les dérivés du benzofuranne, les dérivés du thiophène et les dérivés du benzothiophène, comportant éventuellement des substituants azotés, tels que les composés hétérocycliques décrits dans les documents US-A-4931459, US-

A-4910317 et EP-A-299457, et plus spécialement les alcoxy- et/ou aryloxy-tétrazolyl-benzofuranne-carboxamides ou les alcoxy- et/ou aryloxy- tétrazolyl-benzothiophène-carboxamides.

- 5 Comme composés comportant un atome d'azote lié directement ou indirectement à un noyau benzénique, on peut citer ceux décrits dans les documents suivants : EP-A-522808 et WO-A-93/01165 et WO-A-93/10073.

10 Les sels de cations utilisables dans l'invention sont notamment les sels de strontium, de magnésium, de lanthanides de numéro atomique allant de 57 à 71, de cobalt, de manganèse, de baryum, d'yttrium, de cuivre, d'étain, de rubidium, de lithium, de néodyme et de zinc.

Ces sels peuvent être par exemple des carbonates, des bicarbonates, des sulfates, des glycérophosphates, des borates, des chlorures, des nitrates, des  
15 acétates, des hydroxydes, des persulfates ainsi que des sels d' $\alpha$ -hydroxyacides (citrate, tartrate, lactate, malate) ou d'acides de fruits, ou encore des sels d'acides aminés (aspartate, arginate, glycocholate, fumarate) ou des sels d'acides gras (palmitate, oléate, caséinate, béhénate). De préférence le sel est choisi parmi le nitrate de strontium, de manganèse  
20 d'yttrium, de néodyme ou de magnésium, le borate de strontium, de manganèse d'yttrium ou de magnésium, le chlorure de strontium, de néodyme, de manganèse ou de magnésium, le sulfate de magnésium, de manganèse, de néodyme ou de strontium. Encore plus préférentiellement ces sels sont le chlorure ou le nitrate de strontium.

25 Les antagonistes de substance P peuvent être synthétisés ou extraits de produits naturels (végétaux ou animaux). En particulier, on peut utiliser des extraits de bactéries filamenteuses non photosynthétiques, tels que décrits dans la demande de brevet français déposée par la demanderesse le 7 juillet  
30 1995 sous le n° 95-10485. Les extraits de bactéries selon l'invention sont préparés à partir de bactéries filamenteuses non photosynthétiques telles que définies selon la classification du Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (vol. 3, sections 22 et 23, 9<sup>e</sup> édition, 1989), parmi lesquelles on peut citer les bactéries appartenant à l'ordre des Beggiatoales, et plus particulièrement les  
35 bactéries appartenant aux genres Beggiatoa, Vitreoscilla, Flexithrix ou Leucothrix.

Les bactéries qui viennent d'être définies et dont plusieurs ont déjà été décrites ont généralement un habitat aquatique et peuvent être trouvées notamment

dans des eaux marines ou dans des eaux thermales. Parmi les bactéries utilisables, on peut citer par exemple :

*Vitreoscilla filiformis* (ATCC 15551)

*Vitreoscilla beggiatoides* (ATCC 43181)

5 *Beggiatoa alba* (ATCC 33555)

*Flexithrix dorotheae* (ATCC 23163)

*Leucothrix mucor* (ATCC 25107)

*Sphaerotilus natans* (ATCC 13338)

Préférentiellement, on utilise selon l'invention une souche de *Vitreoscilla*  
10 *filiformis*.

Par antagoniste de la bradykinine, on entend tout composé susceptible d'inhiber partiellement, voire totalement, l'effet biologique de la bradykinine.

Particulièrement, pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste  
15 de la bradykinine elle doit induire une réponse pharmacologique cohérente incluant ou non sa fixation au récepteur de la bradykinine.

Ainsi, entre dans cette définition tout composé qui peut interférer avec les effets de la bradykinine par sa fixation au récepteur de celle-ci (B1 ou B2) et/ou tout composé qui indépendamment de la fixation au(x) récepteur(s) induira par  
20 un mécanisme quelconque un effet contraire à celui connu de la bradykinine (par exemple interférant avec la synthèse de la bradykinine).

Parmi les antagonistes de la bradykinine, on préfère utiliser par exemple, des composés inhibant la synthèse et/ou accélérant le catabolisme de la  
25 bradykinine, des composés neutralisant la bradykinine, des composés bloquant les récepteurs de la bradykinine tels que ceux qui interfèrent avec les effets de la bradykinine par leur fixation au récepteur de celle-ci (B1 ou B2), des composés inhibant la synthèse des récepteurs de la bradykinine ou des composés intervenant en modulant le signal transduit par la bradykinine. Ces  
30 composés peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

Préférentiellement, on utilise selon l'invention un antagoniste de la bradykinine choisi parmi :

la D-Arg-[Hyp3, D-Phe7]-bradykinin (NPC567),

35 la [Thi 5, 8, D-Phe7]-bradykinin, la D-Arg, [Hyp3, Thi5,8, D-Phe7]-bradykinin,

la N- $\alpha$ -adamantaneacetyl-D-Arg-[Hyp3, Thi5,8, D-Phe7]-bradykinin,

la des-Arg9, [Leu8]-bradykinin,

la P-guanidobenzoyl-[Hyp3,Thi5,D-Tic7,Oic8]-bradykinin (S 16118),

la D-Arg-[Hyp3, Thi5, D-Tic7,Oic8]-bradykinine (HOE 140),

la D-Arg-[Hyp3, D-Hype (trans-propyl)7 Oic8]-bradykinin (NPC 17731)

Le peptide modifié préférentiellement utilisé selon l'invention est la D-Arg-[Hyp3, Thi5, D-Tic7,Oic8]-bradykinine (HOE 140).

5

Les inhibiteurs de NO-synthase sont selon l'invention des produits qui permettent *in situ* sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

- 10 Parmi ces inhibiteurs de la NO-synthase, on peut citer notamment la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-L-arginine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine, le
- 15 [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, l'aminoguanidine, la canavanine et l'absen.

Parmi les inhibiteurs de la NO-synthase, on utilise préférentiellement l'ester méthyle de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine ou la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine

- 20 Dans ces compositions selon l'invention, l'antagoniste de substance P, de CGRP ou de bradykinine ou l'inhibiteur de NO synthase est utilisé de préférence en une quantité allant de 0,000001 à 20 % du poids total de la composition, et en particulier en une quantité représentant de 0,0001 à 15 % du poids total de la composition. Pour les sels antagonistes de substance P, on
- 25 utilise de préférence une quantité représentant de 0,01 à 20 % du poids total de la composition, et en particulier en une quantité représentant de 0,1 à 15 % du poids total de la composition et mieux de 0,5 à 8 %.

- Comme produits à effet irritant on peut citer par exemple les tensioactifs
- 30 (ioniques ou non-ioniques), les conservateurs, les solvants organiques ou les actifs comme les  $\alpha$ -hydroxy-acides (acide citrique, malique, glycolique, tartrique, mandélique, lactique), les  $\beta$ -hydroxyacides (l'acide salicylique et ses dérivés), les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes (rétinol, rétinol, acide rétinoïque), les anthralines (dioxyanthranol), les anthranoïdes, les
- 35 peroxydes (notamment de benzoyle), le minoxidil, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires (paraphénylènediamine et ses dérivés, les aminophénols), les solutions alcooliques parfumantes (parfums, eaux de toilette, après rasage, déodorants),

les agents antitranspirants (certains sels d'aluminium), les actifs dépilatoires ou de permanentes (thiols), les actifs dépigmentants (hydroquinone).

L'emploi d'antagoniste de substance P, de CGRP ou de bradykinine ou d'inhibiteur de NO synthase permet notamment de multiplier de 2 à 10 fois la quantité d'actif à effet irritant par rapport à l'état de la technique, sans ressentir tous les inconforts mentionnés ci-dessus. Ainsi, on peut utiliser les hydroxyacides jusqu'à 50 % du poids de la composition ou les rétinoïdes jusqu'à 5 %, en diminuant notablement leur caractère irritant.

Les compositions selon l'invention sont par exemple des lotions, des laits ou crèmes émollients, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes antisolaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après rasage, des shampooings ou des mascaras.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou des produits de maquillage pour les yeux ou de fards et fonds de teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions du type eau dans huile ou huile dans eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'au moins une huile ou un corps gras.

La phase grasse des émulsions peut constituer 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence 30 à 85% du poids total de l'émulsion.

La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 0,1 et 20 %, et de préférence entre 1 et 12% du poids total de l'émulsion.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV,

des lotions adoucissantes pour la peau. Les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un agent tensioactif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

- 5 Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les corps gras tels que les huiles ou les cires minérales, animales ou végétales, les acides gras, les céramides ou pseudocéramides, les esters d'acides gras tels que les triglycérides d'acides gras ayant de 6 à 18 atomes de carbone, les alcools gras ; les émulsionnants  
10 comme les alcools gras oxyéthylénés ou les alcyléthers de polyglycérol ; les solvants tels que les monoalcools ou polyalcools inférieurs contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou encore l'eau.

- Les mono- ou polyalcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi  
15 l'éthanol, l'isopropanol, le propylèneglycol, le glycérol ou le sorbitol.

- A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de boeuf,  
20 de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germe de blé, d'olive, de germe de maïs, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

- 25 Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acides en C12 à C22 saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C8 à C22, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C10-C22.

- 30 On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

- Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire  
35 d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique et les alcools de Guerbet comme le 2-octyldodécanol, le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol.

A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en C12-C18 comportant de 2 à 10 moles de glycérol.

Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane, les argiles, les silices et les polymères associatifs.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermopharmacie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de cires dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un céramide associé à au moins un autre composé lipidique.

On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français FR 2 315 991, FR 1 477 048 et FR 2 091 516 ou dans la demande de brevet international WO

83/01 571.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou  
5 insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme  
10 lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tels que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un  
15 groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les  
20 gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

La phase continue de la dispersion qui entoure les sphérules est une phase aqueuse.  
25 Les sphérules en dispersion ont généralement un diamètre compris entre 0,05  $\mu\text{m}$  et 5  $\mu\text{m}$ .

La phase aqueuse encapsulée dans les sphérules peut être de l'eau ou une solution aqueuse de substance active et est dans ce cas de préférence  
30 isoosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.

Les sphérules peuvent être obtenues en particulier suivant le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991 de la Demanderesse, selon lequel on prépare une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires  
35 organisées renfermant une phase aqueuse à encapsuler, en mettant en contact d'une part un ou plusieurs lipide(s) défini(s) ci-dessus et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérules, en agitant pour assurer le mélange et obtenir une phase lamellaire, en ajoutant ensuite un liquide de dispersion en



quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et en secouant énergiquement pendant une durée allant de 15 minutes à 3 heures environ.

Le rapport pondéral entre la phase aqueuse à encapsuler et les céramides associés aux lipides formant la phase lamellaire est de préférence compris  
5 entre 0,1 et 20.

Le rapport pondéral de la phase aqueuse de dispersion que l'on ajoute à la phase lamellaire que l'on disperse est de préférence compris entre 2 et 100, la phase de dispersion et la phase aqueuse à encapsuler étant de préférence  
10 isoosmotiques.

L'agitation est réalisée au moyen d'un agitateur à secousses. Le procédé est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre 30° et 120 ° C.

15 Un autre procédé de préparation peut consister à utiliser le procédé dénommé REV (reverse-phase évaporation vesicle) ou évaporation en phase inverse décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 75, n° 9, pages 4194-4198 (1978), par Szoka et Papahadjopoulos.

20 On peut également mettre en oeuvre le procédé qui comprend la succession d'étapes consistant à dissoudre au moins un lipide dans au moins un solvant organique non miscible à l'eau ; ajouter la phase organique ainsi obtenue à une phase aqueuse ; former une dispersion des deux phases sous forte agitation, la taille des vésicules pouvant être réglée en faisant varier la vitesse  
25 d'agitation au cours de ce mélange de phase ; conduire l'évaporation du (ou des) solvant(s) sous forte agitation ; et, le cas échéant, concentrer la dispersion.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt  
30 pharmaceutique, alimentaire ou des substances ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules.

Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou  
35 pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la

dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les  $\gamma$ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de  
5 tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants hydrosolubles ; des agents antipelliculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

10

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

15

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles se trouvent incorporées dans les feuillettes des vésicules. Elle peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et  
20 leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter à la phase aqueuse des dispersions de sphérules une phase liquide L non miscible à l'eau. En particulier, la composition selon  
25 l'invention peut contenir de 2 à 70 % en poids de phase liquide L, non miscible à l'eau, par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de(s) lipide(s) constitutif(s) de vésicules par rapport à la phase liquide dispersée, L étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

Le(s) constituants de la phase liquide L dispersée dans la phase aqueuse D, peut (peuvent) être choisi(s) dans le groupe formé par les huiles, telles que les esters d'acides gras et de polyols et les esters d'acide gras et d'alcools ramifiés de formule  $R^7\text{-COOR}^8$ , formule dans laquelle  $R^7$  représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et  $R^8$  représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de  
35 carbone ; les hydrocarbures, tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène ; les hydrocarbures halogénés, tels que le perfluorodécahydronaphtalène ; la perfluorotributylamine ; les polysiloxanes ; les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers. La phase liquide L

peut renfermer au moins un parfum et/ou au moins une substance active liposoluble. De telles substances liposolubles peuvent être constituées par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E ou F, la vitamine A et ses esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les agents kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter aux dispersions de sphérules divers adjuvants tels que des opacifiants, des gélifiants, des arômes, des parfums ou des colorants.

10

L'invention a enfin pour objet un procédé de traitement cosmétique de la peau ou des fibres kératiniques, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau ou sur les fibres kératiniques une composition telle que définie ci-dessus.

Les exemples qui suivent sont donnés à titre illustratif et non limitatif. Les pourcentages des exemples sont donnés en poids.

Exemple 1 : Préparation de la biomasse de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba.

20

Les étapes à mettre en oeuvre sont les suivantes :

1/ Obtention de cellules végétales indifférenciées :

Des explants prélevés sur plante entière (feuilles, racines, ...) sont stérilisés par un agent chimique non dénaturant (Hypochlorite de Ca ou de Na,  $\text{HgCl}_2$ ...). Ces explants sont ensuite lavés avec de l'eau stérile. En condition aseptique, ils sont alors découpés en fragments de quelques millimètres et déposés sur des milieux de culture gélosés. Les milieux de départ sont généralement choisis pour leur diversité tant en terme de facteurs trophiques qu'en terme de balance hormonale (auxines...). Ils sont alors placés à 26°C avec une photopériode de 12/12 Heures. Après 2 à 4 semaines, des cellules indifférenciées peuvent apparaître au niveau de la coupure des tissus. Ce sont les cals primaires. Ils sont alors transférés sur milieu neuf identique. L'opération se répète jusqu'à stabilisation des cellules indifférenciées.

35

2/ Passage en milieu liquide :

On peut alors les transférer en milieu identique liquide (sans Agar-Agar). On prélève 4 grammes en poids frais de ces cellules indifférenciées que l'on

introduit dans un Erlenmeyer de 500 ml contenant 100 ml de milieu stérilisé (115°C/20'). Ces Erlenmeyers sont alors agités sur shakers rotatifs à 100 RPM à 26°C. Une phase d'adaptation des cellules est souvent nécessaire à ce stade. Lorsque les cellules sont stabilisées après plusieurs repiquages  
5 (régularité des amas cellulaires, homogénéité de couleur, de masse...), on peut les transférer en fermenteur (bioréacteur).

### 3/ Culture en fermenteur de 10 litres :

Le même milieu de culture est placé en fermenteur de petite taille (10 litres)  
10 puis stérilisé (30 à 40 minutes à 121°C). Après stérilisation, on ajuste sa température à 26°C, on calibre sa sonde oxygène, le transfert de tissus est alors possible. Il se réalise en conditions aseptiques. On l'inocule à 40 g Poids frais par litre avec des tissus obtenus en 2. La culture est alors mise sous les contrôles suivants : agitation (Rushton 100 à 150 RPM), T° : 26°C, pO<sub>2</sub> : 15 %  
15 par action sur le taux d'aération (air stérile filtré). Le pH peut être suivi. Au bout de 2 semaines, les cellules se sont multipliées et ont consommé le substrat carboné. On atteint alors une concentration de l'ordre de 450 g/l en poids frais. Le ratio poids sec/poids frais est assez stable chez les cellules végétales et tourne aux environs de 5 %. On atteint donc environ 22 g/l de cellules exprimé  
20 en sec.

### 4/ Passage en fermenteur de production :

Avec un fermenteur de 10 litres on peut inoculer un fermenteur de 100 litres préparé dans les mêmes conditions qu'en 3. Le 100 litres 2 semaines après  
25 peut servir d'inoculum pour un 1000 litres etc..

### 5/ Récolte :

Les cellules sont récoltées sur une toile filtrante de 50 ou 100 µm. Leur taille >100µm permet de récupérer en fin de croissance la quasi totalité des cellules.  
30 Elles peuvent alors être congelées ou traitées immédiatement.

### 6/ Traitements de la biomasse :

Plusieurs techniques peuvent être mises en oeuvre. Il s'agit essentiellement de  
35 la lyophilisation, du cryobroyage ou de traitements enzymatiques (cellulolyse pectinolyse) et ce dans le but de les rendre formulable en cosmétique.

#### Cryobroyage :

Après congélation dans l'azote liquide, la taille des particules de la biomasse obtenue à l'étape 5 est réduite par concassage et agitation à température de congélation.

Cellulolyse pectinolyse :

- 5 On place 25 Kg de cellules fraîches récoltées en 5 dans un réacteur non stérile, agité à 300 RPM (hélice marine) et régulé à 40°C avec 22,5 l d'eau déminéralisée. On ajoute 25 grammes de pectinase alimentaire et 25 grammes de cellulase alimentaire. L'ensemble est maintenu en l'état durant 4 heures. En fin d'opération, la totalité est congelée à -20°C puis lyophilisé. On récupère  
10 environ 800 grammes en sec.

Exemple 2 : Exemples de formulations illustrant l'invention.

- 15 Composition 1 : Crème de jour protectrice H/E

	Stéarate de glycérol	2	%
	Tween 60 (Monostéarate de sorbitane à 20 moles d'oxyde d'éthylène)	1	%
	Alcool cétylique	0,5	%
20	Acide stéarique	1,4	%
	Triéthanolamine	0,7	%
	Carbopol 940 (neutralisé par de la triéthanolamine)	0,4	%
	Fraction liquide de graisse de karité	4	%
	Perhydrosqualène de synthèse	20	%
25	Antioxydant (Butyl-hydroxytoluène)	0,015	%
	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba lysées	1	%
	Glycérine	5	%
	Eau + conservateur (p-hydroxybenzoate de méthyle)	qsp 100	%

30

Composition 2 : Crème de soin E/H

	Monostéarate de sorbitane	6	%
	Cire microcristalline	1	%
35	Huile de vaseline	17	%
	Huile de germes de maïs	2	%
	Esters d'acides gras en C <sub>8</sub> -C <sub>20</sub> et d'alcools gras en C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub>	1	%
	Gel de montmorillonite modifiée organiquement		

	et d'huile neutre (triglycérides d'acides capriques et capriliques)		5%
	Propylène glycol	3	%
	Antioxydant (Butyl-hydroxytoluène + Butyl-hydroxyanisol)	0,01	%
	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba lysées	0,3	%
5	Glycérine	5	%
	eau + conservateurs	qsp 100	%

## Composition 3 : Lait corporel

10

	Stéarate de glycérol	2	%
	Tween 60 (monostéarate de sorbitane à 20 moles d'oxyde d'éthylène)	1	%
	Acide stéarique	1,4	%
	Triéthanolamine	0,7	%
15	Carbopol 940 (neutralisé par de la triéthanolamine)	0,2	%
	Fraction liquide de graisse de karité	3	%
	Huile de vaseline	6	%
	Antioxydant (Butyl-hydroxytoluène + Butyl-hydroxyanisol)	0,01	%
	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba lysées	0,3	%
20	Glycérine	5	%
	Eau + conservateurs	qsp 100	%

## Composition 4 : Masque nettoyant

25

	Huile minérale	10	%
	Steareth 10	2	%
	Ceteareth 10	2	%
	Monostéarate de glycérine	4	%
30	Alcool cétylique	1	%
	Alcool stéarylique	1	%
	Tween 20	2	%
	Argile	7	%
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,3	%
35	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba cryobroyées	5	%
	Parfum	qs	
	Colorant	qs	
	Eau déminéralisée	qsp 100	%

## Composition 5 : Masque hydratant

5	Glyceryl stéarate (and) PEG 100 Stéarate	4	%
	Alcool cétylique	2	%
	Acide stéarique	5	%
	Huile de vaseline	7	%
	Huile végétale	7	%
10	Amphisol	0,4	%
	Carbopol 981	0,3	%
	Triéthanolamine	0,3	%
	Glycérine	4	%
	Talc	3	%
15	Germal 115	0,3	%
	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba cryobroyées	1	%
	Parfum	qs	
	Colorant	qs	
	Eau déminéralisée	qsp 100	%
20			

## Composition 6 : Sérum

	Parleam	0,5	%
25	Alcool cetylique	0,1	%
	Cocamide DEA	0,1	%
	Arlacel 165	0,25	%
	Carbopol 981	0,3	%
	Gomme de Xanthane	0,1	%
30	Hydroxyde de sodium	0,12	%
	Glycérine	4	%
	Phénonip	0,5	%
	Extrait placentaire	0,25	%
	Cellules indifférenciées de Ginkgo biloba cryobroyées	0,5	%
35	Parfum	qs	
	Eau déminéralisée	qsp 100	%

## REVENDECATIONS

1. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend des cellules indifférenciées de Ginkgo biloba ou un extrait de celles-ci.  
5
2. Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend un extrait de cellules indifférenciées de Ginkgo biloba.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que l'extrait est obtenu par broyage à l'aide d'un Potter, d'un mortier, d'un sonicateur, ou d'un cryobroyeur ou par la technique de cellulolyse-pectinolyse.  
10
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait que l'extrait est obtenu par cryobroyage ou par la technique de cellulolyse-pectinolyse.  
15
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 % à 20 % de cellules en poids par rapport au poids total de composition et préférentiellement de 0,5 % à 5 % de cellules en poids par rapport au poids total de composition.  
20
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,01 % à 10 % d'extrait de cellules en poids par rapport au poids total de composition et préférentiellement de 0,1 % à 3 % d'extrait en poids par rapport au poids total de composition.  
25
7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les cellules indifférenciées de Ginkgo biloba sont des cellules obtenues par culture *in vitro*.
8. Composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, au moins un antagoniste de substance P et/ou un antagoniste de CGRP et/ou un antagoniste de bradykinine et/ou un inhibiteur de NO synthase.  
30
9. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'antagoniste de substance P, de CGRP ou de bradykinine ou l'inhibiteur de NO synthase est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 20 % du poids total  
35



de la composition, et en particulier en une quantité représentant de 0,0001 à 15 % du poids total de la composition.

10. Composition selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que  
5 l'antagoniste de CGRP est choisi parmi le CGRP 8-37, les anticorps anti-CGRP et un extrait d'au moins une Iridacée.

11. Composition selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que  
10 l'antagoniste de substance P est choisi parmi les peptides, les composés comprenant au moins un hétérocycle, les composés azotés comprenant au moins un cycle benzénique, les sels de cations monovalents, divalents et trivalents, les extraits d'origine végétale ou animale et leurs mélanges.

12. Composition selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que  
15 l'antagoniste de la bradykinine est choisi parmi des composés inhibant la synthèse et/ou accélérant le catabolisme de la bradykinine, des composés neutralisant la bradykinine, des composés bloquant les récepteurs de la bradykinine tels que ceux qui interfèrent avec les effets de la bradykinine par leur fixation au récepteur de celle-ci (B1 ou B2), des composés inhibant la  
20 synthèse des récepteurs de la bradykinine et des composés intervenant en modulant le signal transduit par la bradykinine.

13. Composition selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisée en ce que  
25 l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi des composés inhibant la synthèse de monoxyde d'azote (NO) comme N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-L-arginine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, l'aminoguanidine, la canavanine  
30 et l'ebseen.

14. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 523527  
FR 9601969

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 694 018 (L'OREAL) 28 Janvier 1994 * page 3, ligne 4 - ligne 23 * * page 4, ligne 6 - ligne 9 * ---	1-4,7
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9252 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 92-427147 XP002016874 & JP-A-04 321 616 (KOSE KK) , 11 Novembre 1992 * abrégé *	1,2
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9138 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 91-276702 XP002016875 & JP-A-03 181 409 (ICHIMARU PHARCOS KK) , 7 Août 1991 * abrégé *	1,2
T	FITOTERAPIA, vol. 67, no. 3, 1996, MILAN, pages 257-264, XP000196509 DELLA LOGGIA ET AL.: "ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME 'GINKGO BILOBA' CONSTITUENTS AND OF THEIR PHOSPHOLIPID COMPLEXES." * document en entier *	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
28 Octobre 1996		McConnell, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant		